Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau
Direktor: Professor Dr. Riesser

Die Wirkungssteigerung der Schlafmittel durch Analgetica

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Erich Baumgart
Zahnarzt

Breslau 1932
Druck von Anton Schreiber, Breslau

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

I. Referent: Professor Dr. Hesse

II. " Professor Dr. Riesser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nach den Untersuchungen von E. P. Pick und seiner Schule[1]) lassen sich die Schlafmittel ihren primären Angriffsstellen nach in Hirnstamm- und Hirnrindenmittel einteilen. Zu den ersteren rechnet man das Urethan, Veronal, Luminal und Chloreton, zu den letzteren das Chloralhydrat und den Paraldehyd. Die Berechtigung für dieses Einteilungsprinzip ist durch zahlreiche Versuche belegt.

Wenn wir nachstehend einige experimentelle Erfahrungen mitteilen, zu deren Deutung die Pick'schen Auffassungen unseres Erachtens nicht ausreichen, so wollen wir damit die Erkenntnisse über die ersten Angriffspunkte der Narkotika nicht in Frage stellen. Doch müssen wir darauf hinweisen, daß die Schlafmittel auch auf andere Teile des Hirns einwirken, und daß diese Beeinflussung sekundärer nnd tertiärer Stellen für die Erzielung und Aufrechterhaltung des Schlafzustandes von wesentlicher Bedeutung ist. Ohne diese Annahme können einige Tatsachen der Literatur und unseres experimentellen Materials keine Deutung finden.

Steinmetzer[2]) hat im Pick'schen Laboratorium an Mäusen echte Potenzierungen bei Verwendung von mehreren Hirnstammitteln miteinander gesehen und entsprechend der Bürgischen Regel angenommen, daß die Thalamusmittel an verschiedenen Stellen des Hirnstammes angreifen. Mit Kombinationen von cortikalen und thalamischen Mitteln hat er im Gegensatz dazu nur additive Schlafwirkungen erzielt. Demgegenüber steht der Befund von Molitor und Pick,[3]) daß an Kaninchen die Kombination von Rinden- und Stammmitteln zu einer Wirkungsverstärkung führt, und „daß es

sich hier nicht bloß um eine Summation, sondern vielmehr um eine Wirkungssteigerung im Sinne der Potenzierung handelt."

Steinmetzer hat, wie gesagt, die Potenzierung von cortikalen mit thalamischen Schlafmitteln an der Maus nicht feststellen können, ebensowenig wie Fromherz.[4]) Setzt man voraus, daß bei den verschiedenen Tierarten die gleichen Angriffspunkte der Schlafmittel gelten und daß physikalisch-chemische Einflüsse, z. B. Löslichkeitsverschiebungen, Permeabilitätsänderungen, bei den Kombinationsversuchen keine auschlaggebende Rolle spielen, so kann der Widerspruch zwischen den Versuchsergebnissen an der Maus und am Kaninchen nicht aufgeklärt werden.

Noch ein zweites Beispiel aus der Literatur.

Barbitursäurederivate, also thalamisch angreifende Narkotika, werden im Hirnstamm angereichert. (Keeser[5]). Diese Beobachtung wird als der chemische Beweis für die richtige Deutung des Angriffspunktes bestimmter Schlafmittel angesehen. Der Bromisovalerianylharnstoff (Bromural) dagegen ist bei Katzen und Kaninchen, wenn er in schlafmachenden Dosen gegeben wird, in allen Teilen des Zentralnervensystems, im Groß-, Mittel- und Zwischenhirn nachweisbar (Erishman[6]). Würde man hier, ähnlich wie bei den Barbitursäurederivaten, den Ort der Ablagerung mit dem Angriffspunkt identifizieren, so könnte man den Bromisovalerianylharnstoff (Bromural) in das Pick'sche Schema nicht aufnehmen. Man wäre gezwungen, eine weitere Gruppe von Schlafmitteln aufzustellen, die sowohl cortikal wie thalamisch angreift.

In unseren Versuchen haben wir unwirksame Schlafmittelmengen mit schmerzlindernden Stoffen an Mäuse verfüttert und beobachtet, ob ein Schlafzustand auftritt. Solche Kombinationen sind vereinzelt schon früher untersucht worden.

Nyborg[7]) hat beim Zusammenwirken von Aminopyrin mit Bromural Potenzierungseffekte gesehen. Steinmetzer[8]) hat später bei der Verfütterung von Paraldehyd, Chloralhydrat und Diaethylbarbitursäure (Veronal) mit den Antipyretika Chinin, Pyramidon und Antipyrin ähnliche Feststellungen gemacht.

Ebenso wie die Schlafmittel kann man auch die Analgetika in verschiedene Gruppen aufteilen, wie eigene Tierversuche[9]) gezeigt haben. Die Chinoline und Salicylate z. B. mindern die Schmerzempfindung vorwiegend an einer entzündeten Hautstelle. Ein anderer Teil der Analgetica — Pyramidon, Phenacitin usw. — hebt die Sensibilität gesunder Körperstellen auf. Diejenigen Stoffe, die in beiden Versuchsanordnungen die Schmerzzustände lindern, gehören zu der dritten Gruppe. Es bleiben noch einige Substanzen übrig, z. B. Colchicin, Aconitin und die Guanylthioharnstoffe, deren klinische Wirkung quoad Schmerzaufhebung außer Zweifel steht, deren Wirkung aber im Tierexperiment vorläufig nicht faßbar ist.

Es war zu erwarten, daß bei Kombinationsversuchen die zu der gleichen Gruppe gehörenden Substanzen auch gleichsinnige Wirkungen auslösen, vorausgesetzt, daß sie wirklich denselben Angriffspunkt besitzen, und daß physikalisch-chemische Faktoren, z. B. Löslichkeitsveränderungen, Permeabilitätsstörungen, eine ausschlaggebende Rolle dabei nicht spielen.

In unseren Versuchen haben wir nur die Schlafwirkung der Substanzgemische beobachtet, dagegen nicht ihre Beeinflussung der Schmerzempfindung. Daß nämlich Kombinationen von Schlafmitteln mit Analgetika auch in verstärktem Maße die Schmerzen lindern können, ist bekannt, hat klinische Anwendung gefunden und läßt sich im Experiment nachweisen.

Methode.

Als Versuchstiere wurden nach Steinmetzer Mäuse verwendet. Die Substanzen gaben wir oral. Die Tiere können, wenn sie eingeschlafen sind, in Seitenlage gebracht werden, die sie bis zum Erwachen beibehalten. Die Dauer der Seitenlage wird als Maß für die Schlafwirkung angesehen. Jede Dosis prüften wir an 4 Mäusen, weil in den Ergebnissen, offenbar wegen der wechselnden Resorptionsverhältnisse, Schwankungen auftreten. Abweichungen vom Durchschnitt der Schlafdauer um 100—300% sind keine Seltenheiten. Diese Differenzen beeinträchtigen aber unsere Ergebnisse nicht, weil wir ausschließlich darauf Wert gelegt haben, ob überhaupt bei den unwirksamen Dosen Schlaf auftritt.

Die Narkotika wurden nur in solchen Mengen gegeben, die allein die Tiere nicht zum Schlafen bringen. Von den Analgetika fütterten wir etwa 1/2 bis 1/20 der toxischen Dosis. Diese rufen keine Seitenlage hervor. Es bedeutet also das Auftreten eines Schlafzustandes bei gleichzeitiger Zugabe der sicher unwirksamen Schlafmittelmenge eine echte Potenzierung. In vereinzelten Fällen konnten wir mit der Schlafmitteldosierung bis auf 1/6 der für sich allein eben wirksamen Menge hinuntergehen und sahen auch dann noch in der Kombination das Auftreten von Schlaf. Im ganzen wurden etwa 800 Versuche durchgeführt.

Von den schmerzlindernden Mitteln wählten wir die Alkaloide Codein, Aconitin und Colchicin. Ferner prüften wir das Pyramidon, Phenacetin, die Phenylchinolincarbonsäure, die Acetylsalicylsäure, den p-Aethoxyphenylguanylthioharnstoff (Hesse und Taubmann[10]) und von den Handelspräparaten die Treupelschen Tabletten, das Quadronal und Veramon. Aus der Gruppe der Schlafmittel zogen wir heran den Bromisovalerianylharnstoff (Bromural), das Chloral-

hydrat, den Paraldehyd, die Diaethylbarbitursäure (Veronal) und das Chloreton.

In der Tabelle I sind die Mengen der Analgetika angegeben, die wir geprüft haben. Daneben stehen zum Vergleich die toxischen Grenzdosen dieser Präparate. Wir haben kleine und große Quantitäten verfüttert. Steinmetzer[11]) hat nämlich behauptet, daß bei seinen Kombinationsversuchen mit einer bestimmten Dosis des Antipyretikums ein Optimum der Schlafwirkung erreicht wird. Erhöht man diese Menge, so nimmt die Wirkung des Arzneigemisches wieder ab. Wir haben eine solche Beobachtung nur einmal erheben können, und zwar bei der Verwendung von Aconitin und Diaethylbarbitursäure. In den übrigen Versuchen stieg immer parallel mit der Zunahme der Dosis des Analgetikums die Schlafwirkung an.

Tabelle II enthält die Protokolle über die Bestimmung der Grenzdosen der Schlafmittel. Bei Mäusen wirken etwa in gleicher Stärke das Chloreton, der Bromisovalerianylharnstoff und die Diaethylbarbitursäure, etwas schwächer das Chloralhydrat und am geringsten der Paraldehyd. Diese Reihe entspricht ungefähr der Wirkungsstärke der Stoffe am Menschen.

Nun zu den Kombinationsversuchen. Um die Ergebnisse übersichtlich darzustellen, haben wir sie in Tabelle III schematisch zusammengefaßt. Das Hirnrindenmittel Chloralhydrat zeigt in Verbindung mit Colchicin und Phenylchinolincarbonsäure eine mäßige Verstärkung des Schlafes. Mit Treupel-Tabletten und Veramon ist die Wirkungserhöhung deutlicher. Sie wird beim Zusatz von p-Aethoxyphenylguanylthioharnstoff auffallend stark.

Anders verhält sich das Hirnstammittel, die Diaethylbarbitursäure. Hier finden wir im Zusammenwirken mit Aconitin eine mäßige, im Zusammenwirken mit Colchicin

eine sichere und mit Treupel-Tabletten und Phenacetin eine recht kräftige Potenzierung.

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit denen der Kombinationsversuche des Bromisovalerianylharnstoffs mit den Analgetika, so zeigt sich nur in vereinzelten Punkten eine Uebereinstimmung. Hervorzuheben ist hier die sehr gute Wirkungssteigerung des Bromharnstoffderivates mit den Treupelschen Tabletten.

Wenn man aus den Kombinationsversuchen überhaupt einen Schluß auf die Angriffspunkte der Substanzen ziehen darf, so würde der Bromisovalerianylharnstoff weder zu den rein cortikalen noch zu den rein thalamischen Mitteln zu zählen sein.

Betrachtet man nun die Tabelle III von der Seite der Analgetika aus und versucht festzustellen, ob etwa die der gleichen Gruppe zugehörigen schmerzlindernden Stoffe mit demselben Schlafmittel gleiche Wirkungen ergeben, so zeigt sich, daß dies nicht der Fall ist, daß also auch hier kein Zusammenhang existiert. Demnach würde die Gruppeneinteilung beider Pharmaka nur einen Hinweis auf die bevorzugten Angriffsstellen geben. Die weitere Ausbreitung der Substanz im Zentralnervensystem muß vorläufig als unbekannt gelten.

Einige ausführliche Protokolle über die wirksamsten Kombinationen sind in Tabelle IV nnd V wiedergegeben. Aus diesen geht hervor, daß man durch verschiedene Mischungsverhältnisse denselben Schlafeffekt hervorrufen kann. Entweder man nimmt größere Schlafmittelmengen und kleine Analgetikadosen oder man kombiniert umgekehrt große Analgetikadosen mit kleinen Schlafmittelmengen.

Ergänzt werden unsere Erfahrungen durch Versuche mit den Schlafmitteln Chloreton und Veronal einerseits und Paraldehyd und Chloralhydrat andererseits. Die Ergebnisse

stehen in Tabelle VI. Sie beweisen, daß zwei Schlafmittel, die derselben Gruppe angehören, mit demselben Analgetikum niemals die gleiche Wirkung ergeben. Im Gegenteil, man erhält meist entgegengesetzte Resultate. So fördert das Treupelpräparat die Wirkung des Chloralhydrates, während der an gleicher Stelle angreifende Paraldehyd durch die Treupeltabletten garnicht beeinflußt wird. Beim Guanylthioharnstoffderivat liegen die Dinge umgekehrt.

Wir fassen zusammen:

Bei der Prüfung eines Analgetikums oder eines Schlafmittels kann man in bestimmter Versuchsanordnung, ähnlich wie bei vielen anderen Arzneimitteln, bevorzugte Angriffspunkte nachweisen. Die Substanzen wirken aber nicht nur ausschließlich auf diese Stellen, sondern sie beeinflussen auch andere Teile des Zentralnervensystems, ohne daß es dabei gleich zu einer biologisch faßbaren Wirkung kommt. Erst bei den Kombinationsversuchen treten solche Einwirkungen auf sekundäre und tertiäre Stellen in Erscheinung, sodaß sich aus den ersten Angriffspunkten allein niemals der pharmakologische Effekt eines Stoffgemisches voraussagen läßt. Es kommt hinzu, daß die verschiedenen Tierarten unterschiedlich reagieren. Hierfür ein Beispiel aus jüngster Zeit. Friedberg[12]) hat im Pick'schen Laboratorium an Kaninchen gezeigt, daß das Hirnstammittel Luminal durch Scopolamin in seiner Schlafwirkung verstärkt wird, während bei dem Rindenmittel Chloralhydrat dies nicht der Fall ist. Wir haben an der Maus Scopolamin zusammen mit Chloralhydrat und Diaethylbarbitursäure (Veronal) geprüft und in beiden Fällen keine Wirkungssteigerung gesehen. Ergebnisse also, die

an einer Tierart gewonnen sind, dürfen nur unter Vorbehalt verallgemeinert werden. Immer gibt erst die Nachprüfung der Versuche am Menschen den tierexperimentellen Tatsachen den praktischen Wert.

Aus unseren Versuchen ergeben sich eine Reihe von wirksamen Kombinationen, z. B. Phenacetin und Veronal, Treupel-Tabletten und Bromural, Veramon und Chloralhydrat, über deren Brauchbarkeit am Krankenbett die Klinik entscheiden möge.

Auch an dieser Stelle gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. Hesse für die Zuweisung des Themas und seine gütige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.

Tabelle I.

Substanz	Dosis toxica/g Maus bei oraler Darreichung in mg	Die zu den Kombinationsversuchen mit den Schlafmitteln verwendeten Dosen der Analgetika in mg/g Maus		
Aconitin-HCl	0,001	0,00005	0,0001	0,0005
Codein-phosphat	0,2	0,01	0,05	0,1
Colchicin-HCl	0,005	0,0001	0,0005	0,001
Scopolamin-HBr	0,1	0,005	0,01	0,05
Pyramidon	0,3	0,01	0,05	0,1
Phenacetin	1,5	0,1	0,5	1,0
Acidum acetylosalicylicum	1,4	0,4	0,8	1,0
Acidum phenylchinolin-carbonicum	0,6	0,05	0,1	0,2
p-Aethoxyphenylguanyl-thioharnstoff	1,3	0,1	0,5	0,8
Treupel-Tabletten [1]	1,3	0,5; 0,1	0,25; 0,5	1,0
Quadronal- = [2]	1,0	0,05	0,1	0,5
Veramon- = [3]	0,8	0,05	0,1	0,5

1) Treupel-Tabletten enthalten Codein, Phenacetin, Acetylsalicylsäure.

2) Quadronal-Tabletten enthalten Phenacetin, Pyramidon, Lactophenin, Coffein.

3) Veramon-Tabletten enthalten Diaethylbarbitursäure, Pyramidon.

Tabelle II.

Bestimmung der Grenzdosis der Schlafmittel.

Schlafmittel	Orale Darreichung mg/g Maus	Zahl der Mäuse	Davon schlafen	Durchschnittliche Schlafdauer in Minuten
Chloreton	0,1	4	—	—
	0,2	6	1	60
	0,3	6	1	180
	0,4	4	3	mehr als 5 Std.
Bromisovalerianyl-harnstoff (Bromural)	0,2	4	—	—
	0,3	8	4	75
	0,4	4	4	120
Diaethylbarbitursäure (Veronal)	0,2	6	—	—
	0,3	6	5	60
	0,4	2	2	mehr als 20 Std.
Chloralhydrat	0,3	4	—	—
	0,4	8	3	60
	0,5	5	5	240
Paraldehyd	0,8	4	—	—
	1,0	4	1	30
	1,2	4	3	60

Tabelle III.

Kombinationsversuche von Schlafmitteln mit Analgeticis.[1])

Analgeticum		Schlafwirkung bei Kombination mit dem Schlafmittel		
Gruppenzugehörigkeit nach biologisch. Wertbestimmung[2])	Präparat	Bromisovalerianylharnstoff	Chloralhydrat. (Hirnrindenmittel)	Diaethylbarbitursäure (Veronal) (Hirnstammmittel)
1. Schmerzlinderung vorwiegend an normaler Körperstelle	Pyramidon	∅	∅	∅
	Phenacetin	∅	∅	++
2. Schmerzlinderung vorwiegend an entzündeter Körperstelle	Acidum Phenylchinolincarbonicum	(+)	(+)	∅
	Acidum acetylosalicylicum	∅	∅	∅
	Veramon	∅	+	—[3])
3. Schmerzlinderung an normaler und entzündeter Körperstelle	Codein-phosphat	(+)	∅	∅
	Treupel-Tabletten	++	+	++
	Quadronal	∅	∅	∅
4. Schmerzlinderung vorerst im Experiment nicht darstellbar	Colchicin HCl	∅	(+)	+
	Aconitin HCl	∅	∅	(+)
	p-Aethoxyphenylguanylthioharnstoff	∅	++	∅

1) **Zeichenerklärung:**

∅ Keine Potenzierung. Die Tiere zeigen keine Seitenlage bei eben unwirksamen Schlafmitteldosen und verschiedenen atoxischen Dosen der Analgetika.

(+) Schwache Potenzierung. Etwa 50% der Tiere zeigen Seitenlage bei eben unwirksamen Schlafmitteldosen und verschiedenen atoxischen Dosen der Analgetika.

+ Sichere Potenzierung. Alle Tiere zeigen Seitenlage bei eben unwirksamen Schlafmitteldosen und verschiedenen atoxischen Dosen der Analgetika.

++ Starke Potenzierung. Der größte Teil der Tiere zeigt Seitenlage bei eben unwirksamen und weit darunter liegenden Schlafmitteldosen und verschiedenen atoxischen Dosen der Analgetika.

2) Hesse und Mitarbeiter l. c.

3) Ergebnis nicht zu verwerten, weil Veramon Diaethylbarbitursäure enthält.

Tabelle IV.

Schlafversuche an Mäusen.

Treupel-Tabletten mg/g Maus oral	Bromisovalerie-anylharnstoff mg/g Maus oral	Zahl der Mäuse	Davon schlafen	Durchschnittliche Dauer der Seitenlage in Minuten
0,1	0,2	4	2	60
0,25	0,2	3	3	75
0,5	0,2	4	4	240
1,0	0,2	4	4	135
0,1	0,1	3	—	—
0,25	0,1	3	—	—
0,5	0,1	4	3	90
1,0	0,1	4	3	90
0,5	0,05	4	—	—
1,0	0,05	4	—	—
Treupel-Tabletten mg/g Maus oral	Chloralhydrat mg/g Maus oral			
0,1	0,3	4	—	—
0,25	0,3	4	4	120
0,5	0,3	6	5	90
1,0	0,3	4	4	270
0,5	0,2	4	1	120
1,0	0,2	4	—	—
Treupel-Tabletten mg/g Maus oral	Diaethylbarbitursäure mg/g Maus oral			
0,5	0,2	4	—	—
1,0	0,2	5	4	mehr als 12 Std.
0,5	0,1	3	—	—
1,0	0,1	5	4	mehr als 12 Std.
1,0	0,05	3	—	—

Tabelle V.

Schlafversuche an Mäusen.

Phenacetin mg/g Maus oral	Bromisovalerianyl-harnstoff mg/g Maus oral	Zahl der Mäuse	Davon schlafen	Durchschnittliche Dauer der Seitenlage in Minuten
0,1	0,2	4	—	—
0,5	0,2	4	1	mehr als 6 Std.
1,0	0,2	4	2	mehr als 6 Std.
Phenacetin mg/g Maus oral	Diaethylbarbitursäure mg/g Maus oral			
0,1	0,2	4	1	mehr als 12 Std.
0,5	0,2	4	2	mehr als 3 Std.
1,0	0,2	4	4	mehr als 12 Std
0,5	0,1	4	—	—
1,0	0,1	4	4	240
0,5	0,05	4	2	50
1,0	0,05	4	2	75
Phenacetin mg/g Maus oral	Chloralhydrat mg/g Maus oral			
0,1	0,3	4	—	—
0,5	0,3	4	3	120
1,0	0,3	4	2	90
0,1	0,2	4	—	—
0,5	0,2	4	1	90
1,0	0,2	4	2	mehr als 12 Std.

Tabelle VI.

Gruppenzugehörigkeit nach E. P. Pick	Schlafmittel	Analgetikum		
		Treupel-Tabletten	Phenacetin	p-Aethoxyphenylguanylthioharnstoff
—	Bromisovalerianylharnstoff	++	∅	∅
Hirnrindenmittel	Chlorhydrat	+	∅	++
	Paraldehyd	∅	+	∅
Hirnstammmittel	Diaethylbarbitursäure (Veronal)	++	++	∅
	Chloreton	∅	∅	(+)

Zeichenerklärung s. Tabelle III.

Literaturverzeichnis

1. Wien. klin. Woch. Jg. 40. Heft 23. Sonderheft.
2. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 132. 173. 1928.
3. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 115. 318. 1926.
4. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 121. 273. 1927.
5. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 125. 251. 1927; 127. 230. 1928.
6. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 136. 113. 1928.
7. Cpt. rend. soc. biol. 95. 1076. 1926.
8. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 135. 198. 1928.
9. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 158. 233/247. 1920
   Med. Klin. 1930. Heft 46; Schweiz. med. Woch. 1931.
10. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 146. 113. 1929.
11. l. c.
12. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 160. 276. 1931.

Lebenslauf

Am 14. November 1905 wurde ich in Jarotschin, Provinz Posen, geboren. Vom schulpflichtigen Alter bis zum politischen Umschwung im Jahre 1920 besuchte ich das Gymnasium zu Jarotschin und vom Herbst 1920 bis 1923 das Deutsche Humanistische Privatgymnasium zu Lissa i. P., wo ich Ostern 1923 die Reifeprüfung bestand. Vom Juli 1923 bis Oktober 1924 war ich Hauslehrer auf einem deutschen Rittergut in Pommerellen. Vom W. S. 1924 bis W. S. 1926 studierte ich Chemie an der Universität zu Posen. Vom S. S. 1927 bis S. S. 1929 studierte ich Zahnheilkunde an der Universität zu Breslau, das W. S. 1929/30 an der Universität zu Greifswald. Meine klinische Ausbildung erhielt ich an der Universität zu Breslau, wo ich im März 1932 die Approbation als Zahnarzt erhielt.

Ich bin preußischer Staatsbürger.

Erich Baumgart.